

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C08G 69/10, 69/28	A1	(11) International Publication Number: WO 95/35337 (43) International Publication Date: 28 December 1995 (28.12.95)
(21) International Application Number: PCT/US95/08003 (22) International Filing Date: 22 June 1995 (22.06.95) (30) Priority Data: 263,459 22 June 1994 (22.06.94) US (71) Applicant: DONLAR CORPORATION [US/US]; 6502 South Archer Avenue, Bedford Park, IL 60501-9998 (US). (72) Inventors: ROSS, Robert, J.; 658 Hawthorne Avenue, Elmhurst, IL 60126 (US). LOW, Kim, C.; Apartment 303, 4646 W. 122nd Street, Alsip, IL 60658 (US). KOSKAN, Larry, P.; 8617 Golfview Drive, Orland Park, IL 60462 (US). (74) Agents: CEPURITIS, Talivaldis et al.; Olson & Hierl, Ltd., Suite 3000, 20 North Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).		(81) Designated States: BR, CA, JP, MX, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: SOLUBLE, CROSSLINKED POLYASPARTATES (57) Abstract <p>Disclosed are methods of producing high molecular weight, soluble, crosslinked polyaspartates from crosslinked polysuccinimide. In one preferred method aspect, polysuccinimide is first reacted with an organic crosslinking agent, preferably an organic base containing at least two primary amine groups to form a crosslinked polysuccinimide. The crosslinked polysuccinimide is then hydrolyzed to crosslinked polyaspartate which is soluble in polar solvents, preferably water, alcohol and mixtures thereof. Alternative method aspects are disclosed in which soluble crosslinked polyaspartates are produced in a single reaction vessel by sequentially crosslinking polysuccinimide with the organic crosslinking agent in an aqueous reaction mixture and hydrolyzing the product to crosslinked polyaspartate.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-502108

(43) 公表日 平成10年(1998) 2月24日

(51) Int.Cl.⁵

C 0 8 G 73/10
69/10

識別記号

庁内整理番号

9285-4 J
8933-4 J

F I

C 0 8 G 73/10
69/10

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願平8-502603
(86) (22) 出願日 平成7年(1995) 6月22日
(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996) 12月20日
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 5 / 0 8 0 0 3
(87) 国際公開番号 W O 9 5 / 3 5 3 3 7
(87) 国際公開日 平成7年(1995) 12月28日
(31) 優先権主張番号 2 6 3 , 4 5 9
(32) 優先日 1994年 6月22日
(33) 優先権主張国 米国 (U S)
(81) 指定国 E P (A T , B E , C H , D E ,
D K , E S , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M
C , N L , P T , S E) , B R , C A , J P , M X

(71) 出願人 ドンラー・コーポレイション
アメリカ合衆国、イリノイ・60501-9998、
ベッドフォード・パーク、サウス・アーチ
ヤー・アベニュー・6502
(72) 発明者 ロス, ロバート・ジエイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60126、エル
ムハースト、ホーソーン・アベニュー・
658
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 可溶性架橋ポリアスバルテート

(57) 【要約】

架橋ポリスクシンイミドから高分子量の可溶性架橋ポリアスバルテートを製造する方法が開示されている。一つの好ましい方法において、ポリスクシンイミドを最初に有機架橋剤、好ましくは少なくとも2個の第1級アミン基を含有する有機塩基と反応させて架橋ポリスクシンイミドを形成する。この架橋ポリスクシンイミドは次いで、極性溶媒好ましくは水、アルコールおよびそれらの混合物に可溶である架橋ポリアスバルテートに加水分解される。単一反応容器中で順次にポリスクシンイミドを有機架橋剤と水性反応混合物中で架橋させそしてその生成物を架橋ポリアスバルテートに加水分解することにより可溶性架橋ポリアスバルテートを製造する、別の方法が開示されている。

【特許請求の範囲】

1. 可溶性架橋ポリアスパルテートを製造する方法であって、次の工程

a) ポリスクシンイミドを極性の非プロトン性有機溶媒中に溶解し、

b) この溶解させたポリスクシンイミドを、少なくとも2個の第1級アミン基を含有する有機塩基である有機架橋剤の架橋有効量と一緒にして、生じた反応混合物中に架橋ポリスクシンイミド生成物を形成させ、

c) この得られた架橋ポリスクシンイミド生成物を、該反応混合物を該極性の非プロトン性有機溶媒は溶解するが該架橋ポリスクシンイミド生成物は溶解しない溶媒と混合することにより単離し、

d) この架橋ポリスクシンイミド生成物を回収し、そして

e) この回収された架橋ポリスクシンイミド生成物を、水、アルコールおよびそれらの混合物から成る群から選択された極性溶媒に可溶である架橋ポリアスパルテートに加水分解することからなる上記方法。

2. 工程(b)における反応混合物を約20℃ないし約60℃の範囲の温度に加熱し、そしてこの温度範囲に架橋ポリスクシンイミド生成物が形成するまで維持する、請求の範囲第1項の方法。

3. 工程(b)と工程(c)の間に、反応混合物を周囲の室温に冷却する工程を更に含む、請求の範囲第2項の方法。

4. 架橋ポリスクシンイミドを、工程(d)において架橋ポリスクシンイミドを濾過しそして乾燥することにより回収する、請求の範囲第1項の方法。

5. 架橋ポリアスパルテートを実質的に乾燥する工程を更に含む、請求の範囲第1項の方法。

6. 工程(a)におけるポリスクシンイミドが約500から約100,000より大の範囲の重量平均分子量を有する、請求の範囲第1項の方法。

7. 有機架橋剤の量が、ポリスクシンイミド中のスクシンイミドモノマー単位1モル当たりのジアミンのモル数に基づいて、約0.1ないし約30のモル%量にて存在する、請求の範囲第1項の方法。

8. 工程(a)におけるポリスクシンイミドが約500から

約100,000より大の範囲の重量平均分子量を有し、かつ有機架橋剤が、ポリスクシンイミド中のスクシンイミドモノマー単位1モル当たりのジアミンのモル数に基づいて、約0.1ないし約30のモル%量にて存在する、請求の範囲第1項の方法。

9. アルファ形、ベータ形またはそれらの両方のアスパルテート単位および二量体アスパルタミド単位から主としてなり、スクシンイミド単位が約20%未満であり、かつ少なくとも約2,000の重量平均分子量を有するランダムコポリマーである、請求の範囲第1項の方法により得られた架橋ポリアスパルテート。

10. 少なくとも約2,000の重量平均分子量を有しかつ水、アルコールおよびそれらの混合物から成る群から選択された極性溶媒に可溶である架橋ポリアスパルテートのランダムコポリマーからなる、組成物。

11. 可溶性架橋ポリアスパルテートを製造する方法であって、次の工程

a) 少なくとも2個の第1級アミン基を含有する有機塩基である有機架橋剤の塩を含有する水溶液を調製し、

b) この生じた塩溶液をポリスクシンイミドと混合して反応混合物を形成させ、

c) この反応混合物に十分な水性塩基を添加して架橋有効量の遊離有機架橋剤を十分に放出させて、該ポリスクシンイミドを架橋して架橋ポリスクシンイミド生成物を形成させ、そして

d) 更にこの架橋ポリスクシンイミド生成物を、水、アルコールおよびそれらの混合物から成る群から選択された極性溶媒に可溶である架橋ポリアスパルテートに塩基加水分解する

ことからなる上記方法。

12. 工程(a)と工程(b)の間に、塩溶液を周囲の室温に冷却する工程を更に含む、請求の範囲第11項の方法。

13. 架橋ポリアスパルテートを実質的に乾燥する工程を更に含む、請求の範囲第11項の方法。

14. 少なくとも約2,000の重量平均分子量を有する、請求の範囲第11項の方法により得られた可溶性架橋ポリアスパルテート。

15. 可溶性架橋ポリアスパルテートを製造する方法であって、次の工程

a) ポリスクシンイミドの水性スラリーを調製し、

b) 架橋ポリスクシンイミド生成物を形成するのに有効な架橋量にて存在する、少なくとも2個の第1級アミン基を含有する有機塩基からなる有機架橋剤を該スラリーと混合し、そして

c) 該架橋ポリスクシンイミド生成物を、水、アルコールおよびそれらの混合物から成る群から選択された極性溶媒に可溶である架橋ポリアスパルテートに塩基加水分解する

ことからなる上記方法。

16. 少なくとも約2,000の重量平均分子量を有する、請求の範囲第15項の方法により得られた可溶性架橋ポリアスパルテート。

17. 架橋ポリスクシンイミドを製造する方法であって、次の工程

a) ポリスクシンイミドを極性の非プロトン性有機溶媒中に溶解し、

b) この溶解されたポリスクシンイミドを、少なくとも2個の第1級アミン基を含有する有機塩基である有機架橋剤の架橋有効量と反応させて、生じた反応混合物中に架橋ポリスクシンイミドを形成させ、

c) この得られた架橋ポリスクシンイミドを、該反応混合物を

該極性の非プロトン性有機溶媒は溶解するが該架橋ポリスクシンイミドは溶解しない溶媒と混合することにより単離し、そして

d) この架橋ポリスクシンイミドを回収する、

ことからなる上記方法。

18. 架橋ポリスクシンイミドを、工程(d)において架橋ポリスクシンイミドを濾過しそして乾燥することにより回収する、請求の範囲第17項の方法。

19. 工程(a)におけるポリスクシンイミドが約500から約100,000より大の範囲の重量平均分子量を有する、請求の範囲第17項の方法。

20. 有機架橋剤の量が、ポリスクシンイミド中のスクシンイミドモノマー単位1モル当たりのジアミンのモル数に基づいて、約0.1ないし約30のモル%量にて存在する、請求の範囲第17項の方法。

21. スクシンイミド単位および二量体アスパルタミド単位から主としてなり、アルファ形、ベータ形またはそれらの両方のアスパルテート単位が約20%未満であるランダムコポリマーである、請求の範囲第17項の方法により得られた架橋ポリ

スクシンイミド。

22. 回収した架橋ポリスクシンイミドを架橋ポリアスパルテートに加水分解する工程を更に含む、請求の範囲第17項の方法。

23. 架橋ポリスクシンイミドを製造する方法であって、次の工程

a) 少なくとも2個の第1級アミン基を含有する有機塩基である1種の有機架橋剤の酸塩を含有する水溶液を調製し、

b) この塩溶液をポリスクシンイミドと混合して反応混合物を形成させ、そして

c) この反応混合物に、架橋有効量の遊離有機架橋剤を放出させて該ポリスクシンイミドと反応して架橋するのに十分な量にて水性塩基を添加する、

ことからなる上記方法。

24. 架橋ポリスクシンイミドを架橋ポリアスパルテートに加水分解する工程を更に含む、請求の範囲第23項の方法。

25. 架橋ポリスクシンイミドを製造する方法であって、次の工程

a) ポリスクシンイミドの水性スラリーを調製し、そして

b) 少なくとも2個の第1級アミン基を含有する有機塩基からなり、しかも架橋ポリスクシンイミドを形成するのに架橋有効量にて存在する有機架橋剤を該スラリーと混合する

ことからなる上記方法。

26. 架橋ポリスクシンイミドを架橋ポリアスパルテートに加水分解する工程を更に含む、請求の範囲第25項の方法。

【発明の詳細な説明】**可溶性架橋ポリアスパルテート****本発明の分野**

本発明は、ポリマー製造の分野にある。より特に本発明は、架橋ポリスクシンイミドから可溶性架橋ポリアスパルテートを製造する方法に関する。

本発明の背景

ポリアスパラギン酸は、水処理におけるスケール抑制、口腔衛生製品における歯石制御、洗剤組成物における洗浄ビルダーおよび再付着防止剤として、腐食抑制剤として、並びに農業用途において、のような多種多様な用途において利用されている。

現在のポリアスパラギン酸またはポリアスパラギン酸の塩を製造する方法のほとんどは、比較的低分子量のポリマーを生成する。コスカンの米国特許第5, 221, 733号は、約3000～約6000ダルトンの分子量のポリアスパルテートを生じせしめるための、ポリスクシンイミドへのアスパラギン酸の熱重合およびそれに続く水性塩基でのその加水分解を教示している。米国特許第5, 288, 783号において、ウッドは、塩基加水分解後約2000ダルトンの比較的 low molecular weight のポ

リアスパルテートを生成させるために、マレイン酸のアンモニウム塩およびフマル酸のアンモニウム塩を熱重合することを記載している。

熱重合によりマレイン酸、アンモニアおよびジアミンの比較的高分子量のコポリマーを得るためのいくつかの試みが、やはりウッドの米国特許第5, 286, 810号において記載されている。しかしながら、このウッドの方法は重合中反応混合物を取り扱う際に多数の工程を必要とする複雑なものであり、そして生成されるポリマーは高度に着色されておりかつジアミンの不存在下で得られるよりもやや高い分子量を有する。

多くの用途において、性能特性は、ポリマーの分子量の関数である。特定のポリマーの性能をそれが用いられる用途に対して最適にするべく特定範囲の分子量を生成させることができることが、しばしば望ましい。比較的高分子量のポリマ

一は、しばしば、対応する比較的低分子量のポリマーとは大いに異なった性能特性を有する。ある用途においては性能特性は比較的高分子量であると悪影響を受け、一方他の用途においては性能特性を向上し得る。

有用な物質を生成させるためのポリスクシンイミドの化学的

変性が周知である。コスカン等は、米国特許第5,057,597号、第5,116,513号、第5,219,952号および第5,221,733号において、ポリスクシンイミドおよびポリアスパラギン酸を製造するための安価な方法を記載している。「“アルファ、ベーターポリ[(2-ヒドロキシエチル)DL-アスパルタミド]の合成、新規なプラズマ膨張剤”，ジャーナル・オヴ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)，第16巻，第893～897頁(1973)の」ネリ等の記事において、著者は、更に別の有用な生成物を生成させるために、エタノールアミンでポリスクシンイミドを変性することを記載している。

フジモト等は、米国特許第3,846,380号において、ポリスクシンイミドを少なくとも1種の第1級または第2級脂肪族アミンと反応させそして次いで生じたポリアミド誘導体をアルカリで加水分解して界面活性剤として有用なポリペプチドを生成させることにより、側鎖として疎水性および親水性の置換基を有する変性ポリペプチドを形成することを記載している。

しかしながら、比較的高分子量の可溶性架橋ポリアスパルテ

ートを製造する単純でコスト的に有効な方法が依然として要望されている。本方法は、そのニーズを満たす。

本発明の要約

本発明は、ポリスクシンイミドを化学的変性して、比較的高分子量の可溶性架橋ポリアスパルテートを製造する方法を提供する。ここにおいて用いられている用語“ポリアスパルテート”は、ポリアスパラギン酸並びにポリアスパラギン酸の塩を含む。本発明のポリアスパルテートはいくつかの方法により合成され得るが、それらはすべて最初にポリスクシンイミドと有機架橋剤との反応を伴う。

より特に本方法は、ポリスクシンイミドを、架橋ポリスクシンイミドを形成させるのに十分な量の、少なくとも2個の第1級アミン基を含む有機塩基である有機架橋剤と反応させることからなる。架橋ポリスクシンイミドは引き続いて塩基で加水分解されて、可溶性架橋ポリアスパルテートが形成される。

一つの好ましい方法においては、ポリスクシンイミドを最初に極性の非プロトン性溶媒中で有機架橋剤と反応して、架橋ポリスクシンイミドを形成する。架橋ポリスクシンイミドは次いで、水、アルコールおよびそれらの混合物のような極性溶媒に

可溶である架橋ポリアスパルテートへの引き続く加水分解のために回収される。

有利には、可溶性架橋アスパルテートは、水性媒質を用いる別の好ましい方法で、単一反応容器中で製造され得る。一つの方法において、可溶性架橋アスパルテートは、架橋有効量の有機架橋剤もしくは遊離有機架橋剤が塩基加水分解により放出され得るその塩を含有する水性反応混合物中で最初にポリスクシンイミドを反応させて架橋ポリスクシンイミドを生成させることにより製造される。架橋ポリスクシンイミド生成物は次いで更に塩基加水分解され得て、架橋ポリアスパルテートが生成される。

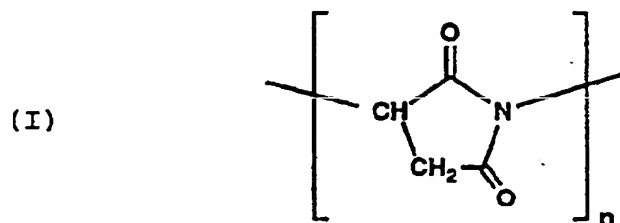
本発明のポリマーは、多種多様な用途において、例えば水処理におけるスラッジ凝固剤、分散剤、凝集剤およびスケール抑制剤として；縦穴油田用における腐食抑制剤、スケール抑制剤および分散剤として；石油工業における粘度調整剤および腐食抑制剤として；増粘剤として；口腔衛生製品における歯石制御剤として；洗剤処方物における洗浄ビルダー、再付着防止剤、分散剤および腐食抑制剤として；有用な化学中間体として；並びにパーソナルケアおよび同様なものの消費製品における成

分として有用である。

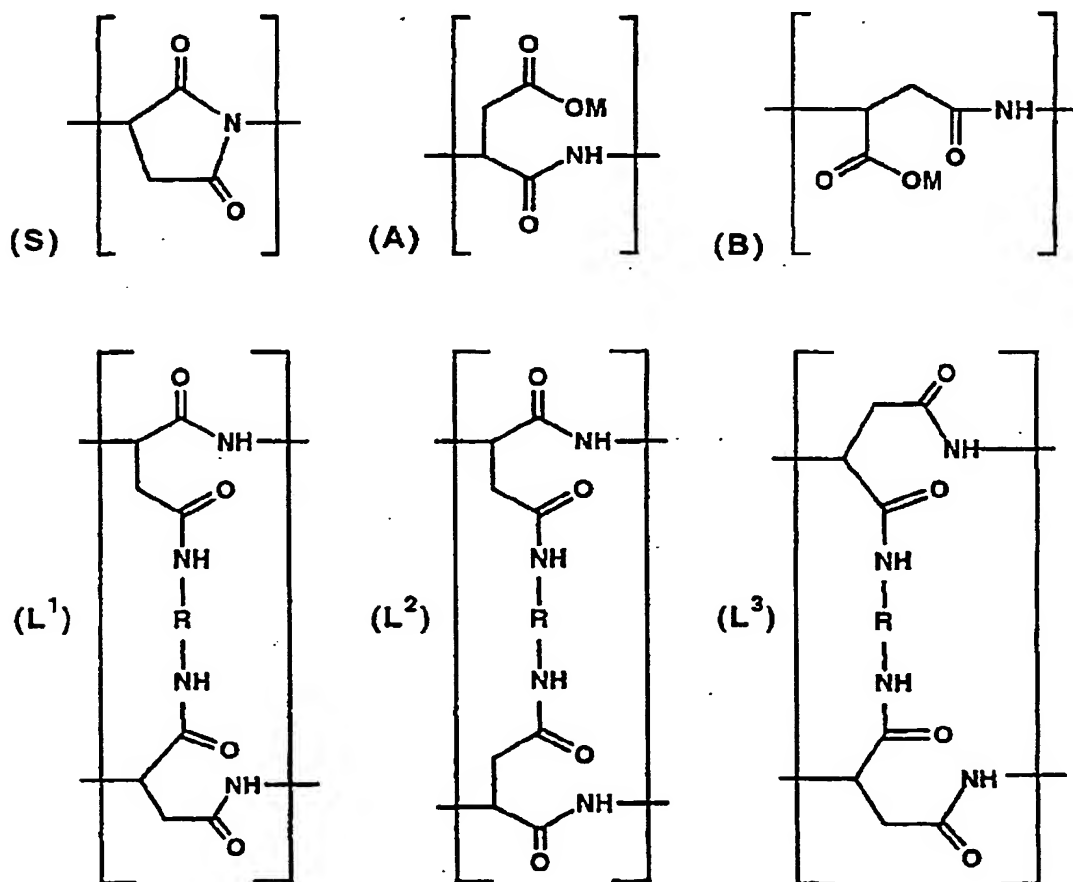
本発明の詳細な記載

先に述べたように、ここにおいて用いられている用語“ポリアスパルテート”および文法的なその変型はポリアスパラギン酸およびその塩を含む。ここにおい

て用いられている用語“ポリスクシンイミド”は、 n が約5より大である構造式(I)を有するホモポリマーである。



本発明の架橋ポリマーは、構造上、スクシンイミド（構造式S）、アルファアスパルテート（構造式A）、ベータアスパルテート（構造式B）および架橋用二量体アスパルタミド（次の3つの構造式 L^1 、 L^2 および L^3 のいずれか一つを有する構造式、便宜上これらはひとまとめにして構造式(L)と称される。）のモノマー単位からなるランダムコポリマーである。



構造単位AおよびBにおいて、Mは、水素、 Na^+ 、 K^+ または Li^+ のような

アルカリ金属カチオン、アンモニウムもしくは第4級アンモニウムであり得る。構造L単位即ちL¹、L²およびL³において、Rは、好ましくは1～約20個の炭素原子および随意に脂肪族および／または芳香族の環構造を含

有する、有機架橋剤から誘導された二価の有機結合基である。有機架橋剤は好ましくは、スクシンイミドモノマー単位と反応してその架橋結合を形成することの可能な少なくとも2個の第1級アミン基を含有する有機塩基である。便宜上、“L単位”への言及は、制限なしでモノマー状架橋用L構造単位のいずれか一つを含む。

ここにおいて用いられている用語“架橋ポリアスパルテート”または“架橋ポリアスパラギン酸”は、構造上、主としてA、BおよびLの単位からなる水溶性ランダムコポリマーを指す。便宜上、用語“架橋ポリアスパルテート”は、少なくとも約2,000の比較的高い重量平均分子量を有するかかる可溶性ポリマーを指すためにここにおいて用いられている。架橋ポリアスパルテートは、好ましくは、S単位を全くかもしくは約20%未満の比較的小割合でしか含有しない。ここにおいて用いられている用語“架橋ポリスクシンイミド”は、主としてSおよびLの単位からなるランダムコポリマーを指す。架橋ポリスクシンイミドは、好ましくは、AおよびBの単位を含有しないかしくはA+Bの単位の合計量が約20%未満であるように比較的小割合のAおよびBの単位を含有する。

便宜上、本発明の方法は、架橋結合を形成すべきポリスクシンイミドのスクシンイミドモノマー単位との反応のために利用され得る2個の第1級アミン基を有する有機塩基である有機架橋剤（以後、“ジアミン架橋剤”と称される。）を用いて例示されおよび論じられる。

本発明の方法のための有用なポリスクシンイミドは、任意の方法によっても、例えばアスパラギン酸の熱重合により、リン酸またはポリリン酸の存在下でのアスパラギン酸の熱重合により、マレイン酸およびアンモニアの熱重合によりもしくは任意の他の方法によっても合成され得る。好ましくは、ポリスクシンイミドの重量平均分子量(M_w)は、約500から約100,000より大まで、一層

好ましくは約1500と約50,000の間の範囲にある。

所与の M_w のポリスクシンイミドについて、その実質的に水溶性のポリマーを生成させるために、添加され得る所与のジアミン架橋剤の量について制限がある。所与の限界を越えるジアミン架橋剤を添加すると、実質的に水不溶性のポリマー状網状構造またはゲルが生ずる。

ジアミン架橋剤の量は、好ましくは、ポリスクシンイミド1

キログラム当たり約0.001モルないし約2モルの範囲にある。ポリスクシンイミドについて97の式量(FW) (スクシンイミドモノマー単位の式量に基づく。)を用いて、ジアミン架橋剤成分の量はまた、スクシンイミド単位1モル当たりのジアミンのモル数 $\times 100\%$ (以後、モル%と称される。)として表され得る。これに基づくと、ジアミン架橋剤の量は、好ましくは、約0.1モル%ないし約30モル%の範囲にある。所与のジアミン架橋剤の好ましいモル%は、変性されるべきポリスクシンイミドの重量平均分子量(M_w)に依存する。

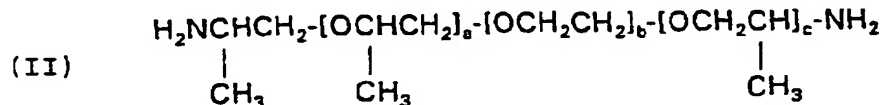
約500と約4000の間の M_w を有するポリスクシンイミドの場合、ジアミン架橋剤の量は好ましくは約1モル%ないし約20モル%である。約4000ないし約30,000の間の M_w を有するポリスクシンイミドの場合、ジアミン架橋剤の量は好ましくは約0.5モル%ないし約15モル%である。約10,000より大の M_w を有するポリスクシンイミドの場合、ジアミン架橋剤のモル%量は好ましくは約0.1ないし約5である。架橋は、隣接ポリマー鎖間でまたは同じポリマー鎖内でもしくはそれらの両方において起こり得る。多数の架橋結合もまた、ポリマー鎖中に組み込まれ得る。

本発明の方法においてジアミン架橋剤として有用な化合物は非限定的に次のものを含む。即ち、エチレンジアミン(EDA)、1,3-ビス(アミノエチル)シクロヘキサン(1,3-BAC)およびヘキサメチレンジアミン(HMDA)のような脂肪族ジアミン;メターキシリレンジアミン(MXDA)のようなアリアル脂肪族ジアミン;並びにポリオキシアルキレンジアミンおよびテキサコ・ケミカル・カンパニー社により商標ジェファミン(JEFFAMINE) (商品名

）下で約230ないし約2,000の範囲の種々の分子量にて販売されているポリオキシアルキレン／ポリアルキレングリコールのアミン末端ブロックコポリマーのようなポリエーテルジアミン。

供給業者によれば、ジェファミン（JEFFAMINE）（商品名）Dシリーズ製品は平均約2～約68個のプロピレンオキシド単位を有するアミン末端ポリプロピレングリコールであり、ジェファミン（JEFFAMINE）（商品名）EDシリーズ製品は主としてポリエチレンオキシド主鎖およびa+cの単位の平均近似値が約2.5でありかつbユニットの平均近似値が約8ないし約40.5である次の一般構造式（II）を有するアミン末端ポリエチレン／ポリプロピレングリコールで

ある。

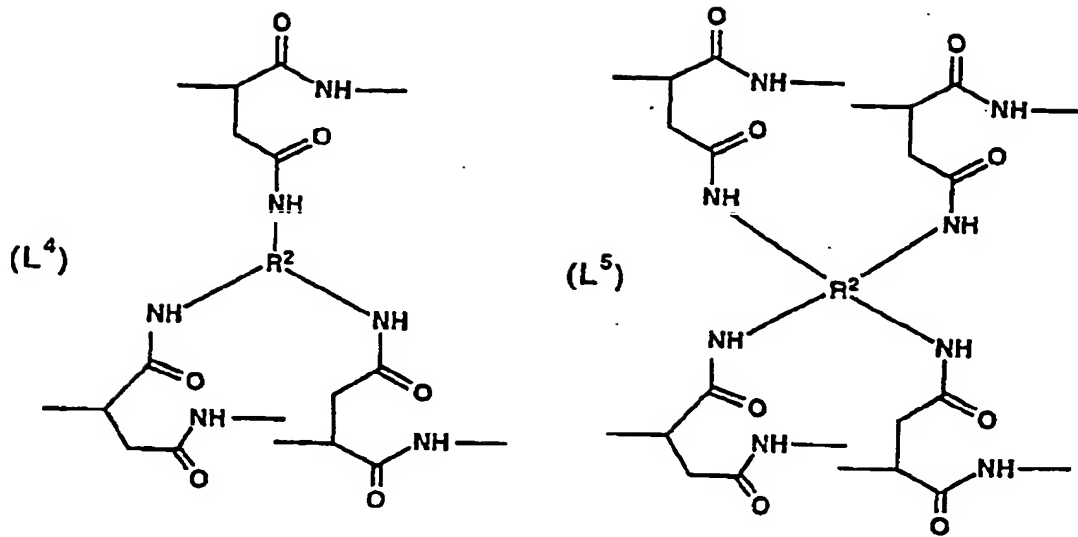


他の有用なポリエーテルジアミンは、トリエチレングリコールジアミン（ジェファミン（JEFFAMINE）（商品名）EDR-148）およびテトラエチレングリコールジアミン（ジェファミン（JEFFAMINE）（商品名）EDR-192）である。

例えばジエチレントリアミン（DETA）およびテトラエチレンペンタアミン（TEPA）を含めて、アミン末端ポリエチレンイミンのようなアミン末端ポリアルキレンイミンもまた有用である。

追加的に、トリアミノ、テトラアミノおよびポリアミノ有機化合物もまた、本発明の新規ポリマー状網状構造体を形成させるべき有機架橋剤として用いられ得る。かかるアミノ化合物を使用すると、R²が該有機架橋剤から誘導された三価または四価有機基の結合基である次のL⁴およびL⁵の構造式のような

結合用モノマー単位が組み込まれる。



本発明において有機架橋剤として有用なトリアミノ、テトラアミノおよびポリアミノ化合物の例は非限定的に次のものを含む。即ち、トリス（２－アミノエチル）アミン（TAEA）、デンドリテック・インク社により商標スターブルスト（STARBURST）（商品名）デンドリマー（Dendrimer）下で販売されているポリアミン化合物、テキサコ・ケミカル・カンパニー社により商標ジェファミン（JEFFAMINE）（商品名）下で約４４０ないし約５，０００の範囲の種々の近

似分子量にて販売されているプロピレンオキシドベースのトリアミンシリーズ、並びにポリビニルアミンポリマー。

本発明の可溶性架橋ポリアスパルテートの分子量は、ゲル透過クロマトグラフィー（GPC）を用いて測定された。溶液を、溶離剤での希釈の前にpH 9.5に調整した。GPCは、GPC 500およびGPC 1000（各々、250mm × 4.6mm）の縦列の２基のシンクロム（Synchrom）GPCカラムを利用して、220ナノメートル（nm）に設定されたUV検出を備えたシマズ（Shimadzu）LC10ADクロマトグラフにて遂行された。重量平均分子量（M_w）、数平均分子量（M_n）および多分散度（M_w/M_n）は、ヒタチ（Hitachi）D-2520GPC積分器を用いて測定した。標準物は表１において示されている通りである。

表 1
GPC標準物

標準物	ピーク分子量 (M_p)	重量平均分子量 (M_w) **	数平均分子量 (M_n)	多分散度 (M_w/M_n)
ナトリウムPA*	16,000	18,100	12,800	1.41
ナトリウムPA*	4,100	5,660	3,450	1.64
ナトリウムPA*	1,250	1,930	1,230	1.57
ジナトリウムレ- アスパルテート	177	177	177	1.00

*ポリサイエンス・インク社からのナトリウムポリアクリレート

**ポリサイエンス・インク社により報告されているように、低角度光散乱
(LALS) により測定

生成された架橋ポリマーの M_w 、 M_n および M_w/M_n は、上記の4種の標準物のピーク分子量(M_p)のlogに対する保持時間の線状相関関係を示す検量線に对照することにより決定された。溶離は、0.05N-KH₂PO₄緩衝液(pH 7)でもって遂行された。 M_w および M_n についての値は、典型的には約±10%変動する。

GPC(サイズ排除クロマトグラフィーまたはSECとしても知られている。)は分子量ではなく分子サイズを測定することが知られている。しかしながら、分子量は分子サイズに比例

するので、GPCは分子量測定のために普通用いられ、そして得られたGPCの M_w 値は分子量の尺度としてポリマー分野において普通受け入れられている。分子サイズはGPCにおいて現実的に測定されるものであるので、検量線の標準物として用いられるポリマーの選択が非常に重要である。線状ナトリウムポリアクリレートは、溶解状態の線状ナトリウムポリアスパルテートに非常に類似したサイズおよび形状および電荷密度を有し、かくして分子量の決定にとって良好な相関関係を示す。

架橋ポリアスパルテートは性質上非線状でありそして事実同じ分子量の線状ポ

リアスパルテートよりも小さい分子サイズを有するであろうと認識される。架橋の度合および分子間架橋対分子内架橋の比率がポリマーのサイズおよび形状に影響を及ぼすので、架橋ポリマーの分子量の決定のために用いるべき理想的な標準物の組合せは存在しない。従って、測定された分子量についての値が本発明の架橋ポリリアスパルテートの現実の分子量よりも恐らく低いであろうということを承知の上で、低多分散度の線状ポリアクリレート標準物が選ばれた。

本発明の架橋ポリリアスパルテートは、好ましくは、少なくとも約 2,000 の重量平均分子量を有しかつ水、アルコールお

よびそれらの混合物のような極性溶媒に可溶である。アルコールは、架橋ポリリアスパルテートが可溶である限り、一価、二価、三価および多価であり得る。

簡単に記載すると、一つの好ましい方法においては、高分子量の可溶性架橋ポリリアスパルテートは、最初にポリスクシンイミドを極性の非プロトン性溶媒の存在下で有機架橋剤で架橋させることにより製造される。この架橋ポリスクシンイミド生成物は、次いで反応混合物から単離され、回収され、そして架橋ポリリアスパルテートに加水分解される。

有用な極性の非プロトン性溶媒はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミドを含むが、しかしそれらに制限されない。好ましくは非プロトン性溶媒は、水混和性である。架橋ポリスクシンイミド生成物は、好ましくは、反応混合物を該極性の非プロトン性溶媒は溶解するが架橋ポリスクシンイミド生成物は溶解せずポリマーを沈殿させる極性溶媒、好ましくは水またはアルコールと混合することにより単離される。沈殿した架橋ポリスクシンイミドポリマーは、次いで、可溶性架橋ポリリアスパルテートへの加水分解のために回収され得る。

別の方法において、可溶性架橋ポリリアスパルテートは、単一反応容器を用いて水性反応混合物中で製造され得る。

例えば、一つの方法において、有機架橋剤の水溶液を最初に十分な量の比較的強い鉱酸、好ましくは塩酸で中和して、その可溶性酸塩を形成する。次に、その

中にポリスクシンイミドを混合して、該塩の溶液でスラリーが形成される。ポリスクシンイミドは、引き続いて、有機架橋用該塩を、反応混合物中において遊離有機架橋剤を放出させて架橋ポリスクシンイミドを生成させるのに十分な量の水溶性水酸化ナトリウムで加水分解することにより架橋される。架橋ポリスクシンイミド生成物は、次いで可溶性架橋ポリアスパルテートへ更に塩基加水分解される。別の方法において、ポリスクシンイミドが水中においてスラリー化されそしてこのスラリーを架橋有効量の有機架橋剤と混合して架橋ポリスクシンイミドを生成し得、次いで可溶性架橋ポリアスパルテートへ更に塩基加水分解される。

次の例は、論じた方法による架橋ポリスクシンイミドからの本発明の可溶性架橋ポリアスパルテートの具体的態様の製造を例示する。示された例および方法は好ましい具体的態様の例示であり、しかして制限的なものとは意図されていない。

架橋ポリスクシンイミド、一般的方法

下記の本発明の方法を例示するために、例1～6に記載の架橋ポリスクシンイミドは、次の一般的方法により製造した。架橋ポリスクシンイミドを製造するために用いたポリスクシンイミドの分子量データ値は、下記に指摘されているように、約5030の M_w 、約1750の M_n および約2.9の M_w/M_n もしくは約2040の M_w 、約740の M_n および約2.8の M_w/M_n のいずれかであった。

約5100または約2100のいずれかの所与の M_w を有するポリスクシンイミドを、最初にジメチルスルホキシド(DMSO)またはジメチルホルムアミド(DMF)のいずれかの中に溶解させた。次いで、選択されたモル%量のジアミン架橋剤を、溶解した該ポリスクシンイミドに添加した。この反応混合物は、架橋反応を促進させるために加熱され得る。好ましくは、該反応混合物の温度は、約25℃ないし約60℃の範囲、一層好ましくは約40℃ないし約50℃の範囲にあった。次いで、生じた架橋ポリスクシンイミド生成物を、反応混合物を極性の非プロトン性溶媒は溶解するがポリマーは溶解しない水またはアルコールのような溶媒中に注ぐことにより単離した。これに

より架橋ポリスクシンイミドの沈殿物が生成され、該沈殿物を次いで濾過により単離し、そして実質的に固体に乾燥した。

例1： 架橋ポリスクシンイミドの合成

表2において示されているように、約5030の M_w を有するポリスクシンイミド（10g、100ミリモルのスクシンイミド単位）を、約40℃の温度にてDMSO（100mL）中に溶解した。次いで、メターキシリレンジアミン（MXDA）（1.5g、11ミリモル）を攪拌しながら約5分間かけて添加し、そして温度を約45℃ないし約50℃の範囲に加熱した。この反応混合物をこの温度範囲に約4.5時間加熱維持して反応を完結し、そして次いで約周囲の室温に冷却した。

冷却された反応混合物を、攪拌しながら約500mLのメタノール中に注いだ。形成した黄褐色の沈殿物を濾過により単離して回収しそして乾燥した。12.5gの架橋ポリスクシンイミドが得られた。

例2～6

用いた溶媒、ジアミン架橋剤、 M_w ポリスクシンイミドの M_w およびジアミン架橋剤のモル%を表2に示した通りであること以外は例1の方法に従って、他の架橋ポリスクシンイミド

を得た。

表 2
架橋ポリスクシンイミド

例	ジアミン	PS M_w	モル%	
			ジアミン	溶媒
1	MXDA	5030	11	DMSO
2	MXDA	5030	7	DMSO
3	EDA	5030	5	DMSO
4	1, 3-BAC	5030	7	DMF
5	DETA	2040	7	DMF
6	EDR-148	2040	3.5	DMF

表 2 についての注記 :

ジアミン = ジアミン有機架橋剤

MXDA = メターキシリレンジアミン

EDA = エチレンジアミン

1, 3-BAC = 1, 3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン

EDR-148 = トリエチレングリコールジアミン, 分子量お
およそ 148 (ジェファミン (JEFFAM
INE) (商品名) EDR-148, テキサ
コ・ケミカル・カンパニー社)

DETA = ジエチレントリアミン

PS = ポリスクシンイミドホモポリマー

M_w = 重量平均分子量

DMF = ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

可溶性架橋ポリアスパルテート、方法A

次の可溶性架橋ポリアスパルテートを製造するための一般的二段階法を方法Aと称する。架橋ポリスクシンイミドを、上記に記載された一般的方法により最初に生成する。この架橋ポリスクシンイミドを、次いで、ポリマー中の残存する未架橋スクシンイミドモノマー単位を理論上完全に加水分解して可溶性架橋ポリアスパルテートを生成させるよう計算された十分な容量の水酸化ナトリウム水溶液中に懸濁させる。生じる水溶液のpHは、所望されるいかなる値にも調整され得る。

架橋ポリアスパルテートを、次いで実質的に固体に乾燥し得もしくは水溶液のまま利用され得る。この方法は、例7において例示される。

例7： 方法Aによる可溶性架橋ポリアスパルテートの合成

例1の架橋ポリスクシンイミド生成物の水性スラリー（水中

約6グラム）を調製し、次いで水酸化ナトリウム溶液（約39mL, 1N, 39ミリモル）を添加した。実質的に均質な溶液が、約15分で得られた。この溶液を、次いで約25℃の温度にて約2時間攪拌した。当初において、該溶液のpHは約12.6であった。2時間後、pHは約11.8であった。

次いで、溶液のpHを約6mLの1N-HClで約9.5に調整した。表3において示されているように、生じた架橋ナトリウムポリアスパルテート（ポリマーP1）の分子量データは、約75,900の M_w 、約7,900の M_n および約9.6の M_w/M_n であった。

他の可溶性架橋ポリアスパルテートを、ポリマーP2～P6として表3において挙げられており、表示されているようなジアミン有機架橋剤のモル%で上記の一般的方法により架橋されたポリスクシンイミドを用いて、方法Aにより製造した。得られた架橋ポリアスパルテート即ちポリマーP2～P6の分子量データ値は、約2,500ないし約78,000の M_w 、約1563ないし約4,000の M_n および約1.48ないし約19の M_w/M_n の範囲であった。

表 3
例7の架橋ポリアスパルテート

ポリマー	ジアミン	P S	M _w	ジアミン	C P A			方法
					M _w	M _n	M _w /M _n	
P 1	MXDA	5030 ¹		11	75900	7900	9.6	A
P 2	MXDA	5030 ¹		7	20100	3800	5.3	A
P 3	EDA	5030 ¹		5	11300	2080	5.4	A
P 4	1,3-BAC	5030 ¹		7	78000	4000	19	A
P 5	DETA	2040 ²		7	10400	1220	8.6	A
P 6	EDR-148	2040 ²		3.5	2500	1563	1.48	A
P 7	DETA	2040 ²		7	3400	1200	2.88	B

¹ M_n = 1750, M_w/M_n = 2.9

² M_n = 740, M_w/M_n = 2.8

表 3 についての注記 :

ジアミン = ジアミン有機架橋剤

M X D A = メターキシリレンジアミン

E D A = エチレンジアミン

1, 3 - B A C = 1, 3 - ビス (アミノメチル) シクロヘキサン

E D R - 1 4 8 = トリエチレングリコールジアミン、分子量お
 およそ 1 4 8 (ジェファミン (J E F F A M
 I N E) (商品名) E D R - 1 4 8, テキサ
 コ・ケミカル・カンパニー社)

D E T A = ジエチレントリアミン

P S = ポリスクシンイミドホモポリマー

C P A = 架橋ポリアスパルテート

M_w = 重量平均分子量

M_n = 数平均分子量

M_w / M_n = 多分散度

可溶性架橋ポリアスパルテート、方法B

単一反応容器中で可溶性架橋ポリアスパルテートを製造するための別の一般的方法を、方法Bと称する。ジアミン架橋剤を最初に水中に溶解し、そして次いで塩酸 (HCl) で中和して該ジアミン架橋剤の酸塩を形成する。次いで、この塩溶液に十分に攪拌しながら所与の M_w のポリスクシンイミドを添加して、スラリーを形成する。初期の反応混合物を、十分に混合する前に、スクシンイミドとジアミン架橋剤との早期反応を防ぐために冷却してもよい。

次に、十分な量の水性水酸化ナトリウムを添加してジアミン塩酸塩を中和しかつ遊離ジアミン架橋剤を発生して、ポリスクシンイミドと反応して架橋ポリスクシンイミドを形成する。次いで追加的水性水酸化ナトリウムを、更に架橋ポリマー中の未反応スクシンイミド単位を加水分解して架橋ポリアスパルテートを形成するのに十分な量にて添加する。方法Bの変形は、順次に遊離ジアミン架橋剤をポリスクシンイミドの水性スラリーに添加しそして次いで水酸化ナトリウム溶液を添加することにより実施され得る。方法Bは、例8において例示される。

例8： 方法Bによる可溶性架橋ポリアスパルテートの合成

ジエチレントリアミン (DETA) (約0.38 mL, 3.5ミリモル) を、攪拌しながら約10.5 mLの1N-HClに添加した。次に、このDETA塩に攪拌しながら約2040の M_w 、約740の M_n および約2.8の M_w/M_n を有する約5グラムのポリスクシンイミド (50ミリモルのスクシンイミド単位) を添加して、スラリーを形成した。このスラリーに、水酸化ナトリウムの水溶液 (約10 mLの水中約2.1 g, 52.5ミリモル) を約15分間かけて少しずつ添加した。赤褐色の反応混合物が形成した。この反応混合物を周

囲の室温にて約2時間攪拌し、そして次いで約690 mLの水で希釈して、約10.5のpHを有する約1% (w/v) の可溶性架橋ナトリウムポリアスパルテート (ポリマーP7) の溶液を形成した。表3において示されているように、ポリマーP7についての分子量データ値は、約3400の M_w 、約1200の M_n および約2.8の M_w/M_n であった。

比較のために、ウッズの米国特許第5, 286, 810号において開示されている例374-2の処理法に従って、ポリアスパルテートを製造した。

マレイン酸 (約5.8 g, 50ミリモル)、30%水性アンモニア (約7.5 g, 132ミリモルの NH_3) およびトリエチレングリコールジアミン (ジェフアミン (JEFFAMINE) (商品名) EDR-148) (約0.25 mL, 1.75ミリモル) の溶液を、約30分間かけて蒸発乾固した。白色の固体が生成された。この白色の固体を次いで約235°Cないし約245°Cの温度にて約5分間加熱し、熱源から除去し、そして冷却した。

この冷却した固体をスパチュラで壊しそして次いで約235°Cないし約245°Cの温度に約10分間再加熱し、熱源から除

去し、そして冷却した。この冷却した固体を再びスパチュラで壊しそして次いで再び約235°Cないし約245°Cの温度に約15分間再加熱し、熱源から除去し、そして周囲の室温まで冷却させた。暗褐色の固体が生成された。この固体を次いでフラスコから掻き集められ、そして重さを計った。収量は、約5.2 gであった。

この暗褐色の固体を、次いで約5 mLの水でもってスラリー化した。水酸化ナトリウム（約4 mLの水中約1.9 g）の水溶液を約5分間かけて添加した。生じた溶液を約15分間攪拌して、透明な褐色の溶液が形成された。

このポリアスパルテート生成物のGPC分析により、それが約5,280の M_w 、約807の M_n 、約6.54の M_w/M_n および約1,500のピーク分子量（ M_p ）を有することが判明した。比較のため、ポリアスパルテートがジアミンの不存在下で製造するとき、得られるポリマーの分子量データ値は、典型的には約1900ないし約2100の M_w 、約2.4ないし約3.3の M_w/M_n および約1000ないし約1800の M_p である。

表3に示したデータから明らかなように、本発明の方法は単

純な架橋処理操作によりポリスクシンイミドおよびポリアスパルテートポリマーの分子量を伸ばす手段を提供する。元の出発ポリマーの重量の少なくとも約1.25倍ないし約16倍に重量平均分子量（ M_w ）が増加した。

本発明の方法は、重量平均および数平均分子量（ M_w および M_n ）に対して並びにGPCにより測定されるような多分散度（ M_w/M_n ）に対して影響を及ぼすことが分かった。約5モル%よりも大のジアミン架橋剤濃度にて最初に架橋ポリスクシンイミドを製造する多工程法Aにおいて、例7のポリマーP1～P5より例示されているように、より高分子量および増大された多分散度の可溶性架橋ポリアスパルテートが生成された。例えば例7のポリマーP6を製造する際においてのように、ジアミン架橋剤をより低いモル%濃度で用いたとき、数平均分子量（ M_n ）が約2倍増加するが重量平均分子量（ M_w ）はわずかに増加しないことが判明した。これにより、しばしば望ましい効果であるより低い多分散度（ M_w/M_n ）をもたらした。

単一反応容器中で水性塩基をポリスクシンイミドおよびジアミン架橋剤の水性スラリーに添加することによる、例8においてポリマーP7を製造するために記載されているような方法B

によれば、所与のモル%量のジアミンの場合、分子量は比較的小さく増加すると

同時に架橋ポリアスパルテートの多分散度は比較的小さく増大した。

対照的に、マレイン酸、アンモニアおよびジアミンを共重合させるウッドの方法では、ジアミン塩基を用いない重合に比して分子量はわずかに増加し、多分散度は大きく増大した。

方法Aを実施することにより得られる架橋ポリアスパルテートの比較的高い分子量は、高度の分子間架橋から生じると考えられる。方法Bを実施することにより架橋ポリアスパルテートの分子量が比較的小さく増加するのは、多分散度の非常に小さい増大をもたらすために方法Aを実施することにより達成されたよりも分子内架橋対分子間架橋の比率が高いためであると考えられる。

かくして、本発明の方法は、当該ポリマーの分子内架橋対分子間架橋の程度並びに分子量を制御する手段を提供する。加えて、生成される可溶性架橋ポリアスパルテートポリマーは、構造上主としてポリペプチド状であり、したがって比較的生分解性である。

本発明は好ましい具体的態様に関して記載されているが、し

かし本発明はそれらに制限されない。前述の方法の例示は、本発明の精神および範囲から逸脱しない数多くの改変を受ける、ことは当業者に明らかであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US95/08003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : C08G 69/10, 69/28

US CL : 528/328, 345, 360, 363; 525/418, 419, 420

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 528/328, 345, 360, 363; 525/418, 419, 420

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	US, A, 5,373,086 (KOSKAN ET AL.) 13 DECEMBER 1994. See column 6, lines 15-68; column 3, lines 1-2, 40-68; column 2, lines 60-68; column 14, lines 9-23, Abstract.	1-26
A, P	US, A, 5,373,088 (KOSKAN ET AL.) 13 DECEMBER 1994. See abstract; column 1, lines 36-68; column 2, lines 1-55; column 5, lines 43-51; column 6, lines 1-50.	1-26
A, P	US, A, 5,357,004 (CALTON ET AL.) 18 OCTOBER 1994. See abstract; columns 1-5, 11-12.	1-26
A	US, A, 5,284,512 (KOSKAN ET AL.) 08 FEBRUARY 1994. See columns 1-14.	1-26
A	US, A, 3,846,380 (FUJIMOTO ET AL.) 05 NOVEMBER 1974. See abstract; columns 1-10.	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

* "E" earlier document published on or after the international filing date

* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* "T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* "X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* "Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

* "G"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 SEPTEMBER 1995

Date of mailing of the international search report

14.09.95

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

PATRICIA HIGHTOWER

Telephone No. (703) 308-1235

フロントページの続き

(72)発明者 ロウ、キム・シー

アメリカ合衆国、イリノイ・60658、アル
シツプ、ウエスト・ワンハンドレッツドトウ
エンティセカンド・ストリート・4646、ア
パートメント・303

(72)発明者 コスカン、ラリー・ビー

アメリカ合衆国、イリノイ・60462、オー
ランド・パーク、ゴルフビュー・ドライ
ブ・8617

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.